

(11) Número de Publicação: **PT 879054 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/425 (2007.10) **A61K 31/40** (2007.10)
A61P 25/30 (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **1997.02.03**

(30) Prioridade(s): **1996.02.07 FR 9601481**

(43) Data de publicação do pedido: **1998.11.25**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.11.28**
046/2008

(73) Titular(es):

AVENTIS PHARMA, S.A.
20 AVENUE RAYMOND ARON 92160 ANTONY
FR

(72) Inventor(es):

CLAUDE GUYON **FR**
FRANCO MANFRE **FR**
MARIE-CHRISTINE DUBROEUCQ **FR**
ASSUNTA IMPERATO **FR**
ANDREES BOHME **FR**

(74) Mandatário:

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA **PT**

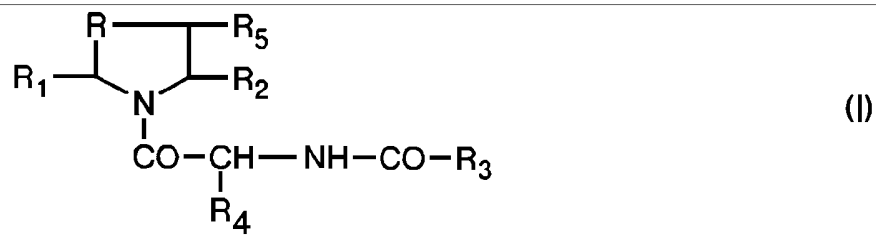
(54) Epígrafe: **APLICAÇÃO DE DERIVADOS DE PIRROLIDINA NA PREPARAÇÃO DE
MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DO ABUSO DE DROGAS**

(57) Resumo:

RESUMO

"APLICAÇÃO DE DERIVADOS DE PIRROLIDINA NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DO ABUSO DE DROGAS"

Aplicação de derivados da pirrolidina de fórmula geral (I), seus racêmicos e enantiômeros quando contêm um ou vários centros assimétricos e seus sais, na preparação de medicamentos para o tratamento do abuso de drogas ou de substâncias que dão origem a farmacomanias ou a uma utilização excessiva, com a exceção do abuso de álcool.



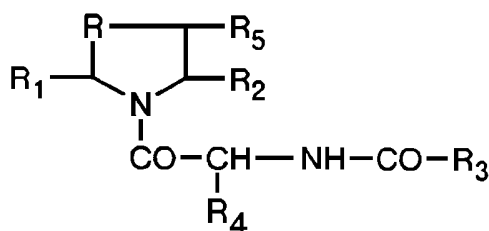
DESCRIÇÃO

"APLICAÇÃO DE DERIVADOS DE PIRROLIDINA NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DO ABUSO DE DROGAS"

Hoje em dia, a dependência de drogas, as farmacomanias e, de um modo mais geral, o abuso de substâncias lícitas ou ilícitas é um problema grave no mundo e tornaram-se necessários produtos que permitam reduzir ou suprimir estes comportamentos.

Verificou-se agora, e é o que faz objecto do presente pedido, compostos que permitem tratar o abuso de drogas ou de substâncias que dão origem a farmacomanias ou a uma utilização excessiva, ou seja, compostos que reduzem ou suprimem a tomada destes produtos. De entre estas drogas e substâncias que dão origem a farmacomanias ou a uma utilização excessiva, pode referir-se a nicotina, as benzodiazepinas, a cafeína, os estupefacientes, tais como anfetaminas, cocaína, canabinóides, morfina e derivados, e opióides, os alucinogénios, tais como LSD, ecstasy, mescalina, psilocibina e, em geral, todos os compostos cujo abuso coloca um problema de saúde pública.

A presente invenção refere-se à utilização de derivados de fórmula:



(I)

seus racémicos e enantiómeros, quando contêm um ou vários centros assimétricos, e seus sais, no tratamento do abuso de drogas ou de substâncias que dão origem a farmacomanias ou a uma utilização excessiva com excepção do abuso de álcool, por diminuição da auto-administração das referidas drogas pelo doente.

A presente invenção refere-se, igualmente, à utilização destes compostos na preparação de um medicamento para o tratamento do abuso de drogas ou de substâncias que dão origem a farmacomanias ou a uma utilização excessiva com excepção do abuso de álcool.

Na fórmula (I),

- se R representa um radical metileno, etileno, SO, SO₂, CHOH ou um átomo de enxofre, R₁ representa um radical piridilo eventualmente substituído com um ou vários radicais alquilo, furilo eventualmente substituído com um ou vários radicais alquilo, tienilo eventualmente substituído com um ou vários radicais alquilo, quinolilo eventualmente substituído com um ou vários radicais alquilo, naftilo eventualmente substituído com um ou vários radicais alquilo, indolilo eventualmente substituído com um ou vários radicais alquilo, ou fenilo eventualmente substituído com um ou vários substituintes seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo, alcoxilo, hidroxilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcoxycarbonilo, -CO-NR₇R₈, -NH-CO-CH₃, trifluorometilo ou trifluorometoxilo e R₅ representa um átomo de hidrogénio,

- se R representa um radical metileno, R_1 representa um átomo de hidrogénio e R_5 representa um radical fenilo,

- se R representa um radical CHR_6 , R_1 e R_5 representam, cada um, um átomo de hidrogénio,

- R_2 representa um radical alcoxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, cicloalquilalquiloxicarbonilo, $-CONR_9R_{10}$ ou fenilo eventualmente substituído com um ou vários substituintes seleccionados de entre os radicais alquilo, alcoxilo ou hidroxilo,

- R_3 representa um radical fenilo (eventualmente substituído com um ou vários substituintes seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo, alcoxilo e alquiltio), naftilo, indolilo, quinolilo ou fenilamino em que o núcleo fenilo está eventualmente substituído com um ou vários substituintes seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo, alcoxilo, alquiltio, trifluorometilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, hidroxilo, nitro, amino, acilo, ciano, sulfamoílo, carbamoílo, hidroxí-iminoalquilo, alcoxi-iminoalquilo, hidroxiaminocarbonilo, alcoxiaminocarbonilo, tetrazolilo-5, tetrazolil-5-alquilo, trifluorometilsulfonamido, alquilsulfinilo, mono ou poli-hidroxialquilo, sulfo, $-alc-O-CO-alc$, $-alc-COOX$, $-alc-O-alc$, $-alc'-COOX$, $-O-alc-COOX$, $-CH=CH-COOX$, $-CO-COOX$, $-alc-SO_3H$, sob a forma de sal, $-CH=CH-alc'$, $-C(=NOH)-COOX$, $-S-alc-COOX$, $-O-CH_2-alc'-COOX$, $-CX=N-O-alc-COOX$, $-alc-N(OH)-CO-alc$ ou dimetil-2,2-dioxo-4,6-dioxano-1,3-ilo-5,

- R_4 representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo,

- R₆ representa um radical fenilo,

- R₇ representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo, fenilalquilo ou fenilo eventualmente substituído com um ou vários substituintes seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo, alcoxilo e alquiltio,

- R₈ representa um radical alquilo, fenilalquilo ou fenilo eventualmente substituído com um ou vários substituintes seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo, alcoxilo e alquiltio,

ou R₇ e R₈ formam, com o átomo de azoto ao qual estão ligados, um heterociclo mono ou policíclico saturado ou insaturado contendo 4 a 9 átomos de carbono e um ou vários heteroátomos (O, N) e eventualmente substituído com um ou vários radicais alquilo,

- R₉ representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, fenilalquilo ou fenilo eventualmente substituído com um ou vários substituintes seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo, alcoxilo e alquiltio,

- R₁₀ representa um radical alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, fenilalquilo ou fenilo eventualmente substituído com um ou vários substituintes seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo, alcoxilo e alquiltio,

ou R₉ e R₁₀ formam, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, um heterociclo mono ou policíclico saturado ou insaturado contendo 4 a 9 átomos de carbono e um ou vários heteroátomos (O, N, S) e eventualmente substituído com um ou

vários radicais alquilo,

- X representa um átomo de hidrogénio, um radical alquilo ou fenilalquilo,

- alc representa um radical alquilo ou alquileno,

- alc' representa um radical hidroxialquilo, hidroxialquileno, alcoxialquilo ou alcoxialquileno.

Nas definições anteriores e naquelas que serão referidas a seguir, salvo indicação em contrário, os radicais alquilo, alquileno e alcoxilo e as porções alquilo, alquileno e alcoxilo contêm 1 a 4 átomos de carbono em cadeia linear ou ramificada, os radicais ou porções acilo contêm 2 a 4 átomos de carbono e os radicais e porções cicloalquilo contêm 3 a 6 átomos de carbono.

Quando R₇ e R₈ formam, com o átomo de azoto ao qual estão ligados, um heterociclo, este é, de um modo preferido, um ciclo piperidino eventualmente substituído com um ou vários radicais alquilo ou uma ciclo tetra-hidro-1,2,3,4-quinoleína.

Quando R₉ e R₁₀ formam, com o átomo de azoto ao qual estão ligados, um heterociclo, este é, de um modo preferido, um ciclo piperidino, per-hidroazepinilo-1, tetra-hidro-1,2,3,6-piridilo-1, tetra-hidro-1,2,3,4-quinolilo-1, pirrolidinilo-1, tetra-hidro-1,2,3,4-isoquinolilo-2, tiomorfolino ou indolilo-1, podendo estes ciclos estarem eventualmente substituídos com, pelo menos, um radical alquilo.

Os compostos de fórmula (I) tendo um ou vários centros assimétricos apresentam formas isoméricas. Os racémicos e os

enantiómeros destes compostos também fazem parte da invenção.

Os compostos de fórmula (I) podem existir, eventualmente, sob a forma de sais de adição com um ácido mineral ou orgânico.

Os compostos de fórmula (I) tendo um resto carboxilo, sulfo ou $\text{alc-SO}_3\text{H}$ também podem existir sob a forma de sais metálicos ou de sais de adição com as bases azotadas farmacologicamente aceitáveis.

Como exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis, podem ser referidos os sais de adição com os ácidos minerais ou orgânicos (tais como acetato, propionato, succinato, benzoato, fumarato, maleato, oxalato, metanossulfonato, isetionato, teofilinacetato, salicilato, metileno-bis- β -oxinaftoato, cloridrato, sulfato, nitrato e fosfato), os sais com os metais alcalinos (sódio, potássio, lítio) ou com os metais alcalino-terrosos (cálcio, magnésio), o sal de amônio, os sais de bases azotadas (etanolamina, trimetilamina, metilamina, benzilamina, N-benzil- β -fenetilamina, colina, arginina, leucina, lisina, N-metilglucamina).

Os compostos de fórmula (I) e seus sais podem ser preparados nas condições descritas no pedido internacional WO 93/01167.

De acordo com o pedido internacional WO 93/01167, os compostos de fórmula (I) apresentam propriedades farmacológicas interessantes. Estes compostos possuem uma forte afinidade para os receptores da colecistocinina (CCK) e da gastrina e, assim, são úteis no tratamento e na prevenção dos distúrbios relacionados com a CCK e com a gastrina, ao nível do sistema

nervoso e do aparelho gastro-intestinal.

É deste modo, que de acordo com o pedido internacional PCT WO 93/01167, os compostos podem ser utilizados para o tratamento ou a prevenção das psicoses, dos distúrbios de ansiedade, da doença de Parkinson, da discinesia tardia, da síndrome do cólon irritável, da pancreatite aguda, das úlceras, dos distúrbios da motilidade intestinal, de determinados tumores sensíveis à CCK e como regulador do apetite. Estes compostos, que também têm um efeito de potencialização na actividade analgésica dos medicamentos narcóticos e não narcóticos, podem ter um efeito analgésico próprio. Além disso, os compostos que têm uma forte afinidade para os receptores CCK que modificam as capacidades de memorização, podem ser eficazes nos distúrbios da memória.

O efeito dos compostos de fórmula (I) para o tratamento do abuso de drogas ou de substâncias que dão origem a farmacomanias ou a uma utilização excessiva foi avaliado no ensaio da auto-administração de drogas no murganho, de acordo com o protocolo que descreveu A. KUZMIN *et al.*, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 41, 497-500 (1992) para a morfina e a cocaína. Neste ensaio, os compostos de fórmula (I), em doses iguais ou inferiores a 100 mg/kg, opõem-se à auto-administração de drogas ou de substâncias que dão origem a farmacomanias ou a uma utilização excessiva (anfetamina, cocaína, morfina, diazepam, mescalina).

São de interesse, em particular, os compostos de fórmula (I) para os quais R representa um radical metileno, um átomo de enxofre ou um radical SO, R₁ representa um radical fenilo eventualmente substituído, R₂ representa um radical fenilo ou

alcoxicarbonilo, R_4 e R_5 representam um átomo de hidrogénio, R_3 representa um radical fenilamino cujo núcleo fenilo está substituído com um radical carboxilo, $-alc-COOH$, $-S-alc-COOH$, hidroxialquilo, $alc'-COOH$ ou $alcSO_3H$, hidroximinoalquilo, seus racémicos e enantiómeros quando contêm um ou vários centros assimétricos e seus sais. De um modo mais particular, são interessantes os produtos de fórmula (I), na qual R_1 e R_2 estão em posição cis um relativamente ao outro.

São de interesse, em particular, os seguintes compostos:

- $\{[(\text{hidroxi-1-etil-(RS)})-3\text{-fenil})-3\text{-ureido}]-2\text{-acetil}\}-1\text{-fenil-5-prolinato de terc-butilo-(2RS,5SR)}$,
- ácido $\{ \{ [\text{terc-butoxicarbonil-2-fenil-5-pirrolidinil-1-(2S,5R)}] - 2\text{-oxo-2-etil}] - 3\text{-ureido} \} - 3\text{-fenil} \} - 2\text{-propiónico}$,
- ácido $\{ \{ [(\text{terc-butoxicarbonil-2-fenil-5-pirrolidinil-1}) - 2\text{-oxo-2-etil}] - 3\text{-ureido} \} - 3\text{-feniltio} \} - \text{acético-(2RS,5SR)}$,
- ácido $\{ \{ [(\text{terc-butoxicarbonil-4-(fluoro-2-fenil)}) - 2\text{-tiazolidinil-3-(2R,4R)}] - 2\text{-oxo-2-etil}] - 3\text{-ureido} \} - 3\text{-fenil} \} - 2\text{-propiónico}$,
- $\{ \{ [(\text{terc-butoxicarbonil-4-fenil-2-tiazolidinil-3-(2R,4R)})] - 2\text{-oxo-2-etil}] - 3\text{-ureido} \} - 3\text{-fenil} \} - 1\text{-etanossulfonato de potássio-(RS)}$,
- $\{ \{ [(\text{terc-butoxicarbonil-2-fenil-5-pirrolidinil-1-(2S,5R)})] - 2\text{-oxo-2-etil}] - 3\text{-ureido} \} - 3\text{-fenil} \} - 1\text{-etanossulfonato de potássio-(RS)}$,

- {{{(terc-butoxicarbonil-2-fenil-5-pirrolidinil-1)-2-oxo-2-etil]-3-ureido}-3-fenil-1-metanossulfonato de potássio-(2S,5R).
- ácido {[terc-butoxicarbonil-2-fenil-5-pirrolidinil-1)-2-oxo-2-etil]-3-ureido}-3-benzóico-(2S,5R),
- ácido {{{[terc-butoxicarbonil-2-(fluoro-2-fenil)-5-pirrolidinil-1]-2-oxo-2-etil}-3-ureido}-3-benzóico-(2RS,5SR),
- ácido {[(difenil-2,5-pirrolidinil-1)-2-oxo-2-etil]-3-ureido}-3-benzóico-(cis),
- ácido {{{(hidroxi-2-fenil)-2-fenil-5-pirrolidinil-1]-2-oxo-2-ureido}-3-fenilacético-(2RS,5SR),
- ácido {[(terc-butoxicarbonil-4-fenil-2-tiazolidinil-3)-2-oxo-2-etil]-3-ureido}-3-fenilacético-(2R,4R),
- ácido {[(terc-butoxicarbonil-4-fenil-2-tiazolidinil-3)-2-oxo-2-etil]-3-ureido}-3-benzóico-(2R,4R),
- ácido {{{(terc-butoxicarbonil-4-(fluoro-2-fenil)-2-óxido-1-tiazolidinil-3-(1RS,2R,4R))-2-oxo-2-etil}-3-ureido}-3-fenil}-2-propiónico,
- ácido {[(terc-butoxicarbonil-4-(difluoro-2,3-fenil)-2-tiazolidinil-3)-2-oxo-2-etil]-3-ureido}-3-fenilacético-(2R,4R),
- {{{(hidroxi-imino-1-etil)-3-fenil-(E)]-3-ureido}-2-acetil}-1-fenil-5-prolinato de terc-butilo-(2RS,5SR)

seus racêmicos e enantiômeros quando contêm um ou vários centros

assimétricos e seus sais.

Os medicamentos de acordo com a invenção são constituídos por um composto de fórmula (I), sob a forma livre ou sob a forma de um sal de adição com um ácido farmacologicamente aceitável, na forma pura ou sob a forma de uma composição na qual está associado a qualquer outro produto farmacologicamente compatível, podendo ser inerte ou fisiologicamente activo. Os medicamentos de acordo com a invenção podem ser utilizados por via oral, parentérica, rectal ou tópica.

Como composições sólidas para administração oral, podem ser utilizados comprimidos, pílulas, pós (cápsulas de gelatina, hóstias) ou grânulos. Nestas composições, o princípio activo de acordo com a invenção é misturado a um ou vários diluentes inertes, tais como amido, celulose, sacarose, lactose ou sílica, sob corrente de argon. Estas composições também podem compreender outras substâncias além dos diluentes, por exemplo, um ou vários lubrificantes, tais como o estearato de magnésio ou o talco, um corante, um revestimento (drageias) ou um verniz.

Como composições líquidas para administração oral, podem utilizar-se soluções, suspensões, emulsões, xaropes e elixires farmacologicamente aceitáveis contendo diluentes inertes, tais como a água, etanol, glicerol, óleos vegetais ou óleo de parafina. Estas composições podem compreender outras substâncias além dos diluentes, por exemplo, produtos molhantes, edulcorantes, espessantes, aromatizantes ou estabilizantes.

As composições esterilizadas para administração parentérica podem ser, de um modo preferido, soluções aquosas ou não aquosas, suspensões ou emulsões. Como solvente ou veículo, pode

utilizar-se a água, propilenoglicol, polietilenoglicol, óleos vegetais, em particular, azeite, ésteres orgânicos injectáveis, por exemplo, oleato de etilo ou outros solventes orgânicos convenientes. Estas composições também podem conter adjuvantes, em particular, agentes molhantes, agentes isotónicos, emulsionantes, agentes de dispersão e estabilizantes. A esterilização pode fazer-se de várias maneiras, por exemplo, por filtração em condições assépticas, incorporando na composição agentes esterilizantes, por irradiação ou por aquecimento. Também podem ser preparadas sob a forma de composições sólidas esterilizadas, que podem ser dissolvidas, na altura da utilização, em água esterilizada ou qualquer outro meio esterilizado injectável.

As composições para administração rectal são supositórios ou cápsulas rectais que contêm, além do produto activo, excipientes, tais como a manteiga de cacau, glicéridos semi-sintéticos ou polietilenoglicóis.

As composições para administração tópica podem ser, por exemplo, cremes, loções, colírios, colutórios, gotas nasais ou aerossóis.

Em terapêutica humana, os medicamentos de acordo com a invenção são particularmente úteis no tratamento de abuso de drogas ou de substâncias que dão origem a farmacomanias ou a uma utilização excessiva com a excepção do abuso de álcool.

As doses dependem do efeito desejado, da duração do tratamento e da via de administração utilizada; estão geralmente compreendidas entre 0,05 g e 1 g por dia, por via oral, para um adulto com doses unitárias desde 10 mg até 500 mg de substância

activa.

De um modo geral, o médico determinará a posologia apropriada em função da idade, do peso e de quaisquer outros factores próprios do indivíduo a tratar.

Os seguintes exemplos ilustram medicamentos de acordo com a invenção:

EXEMPLO A

Prepara-se, de acordo com a técnica corrente, cápsulas doseadas a 50 mg de produto activo tendo a seguinte composição:

- Composto de fórmula (I).....	50 mg
- Celulose.....	18 mg
- Lactose.....	55 mg
- Sílica coloidal.....	1 mg
- Carboximetilamido sódico.....	10 mg
- Talco.....	10 mg
- Estearato de magnésio.....	1 mg

EXEMPLO B

Prepara-se, de acordo com a técnica corrente, comprimidos doseados a 50 mg de produto activo tendo a seguinte composição:

- Composto de fórmula (I).....	50 mg
- Lactose.....	104 mg
- Celulose.....	40 mg
- Polividona.....	10 mg
- Carboximetilamido sódico.....	22 mg
- Talco.....	10 mg
- Estearato de magnésio.....	2 mg
- Sílica coloidal.....	2 mg
- Mistura de hidroximetilcelulose, glicerina, óxido de titânio (72-3,5-24,5) q.b.p.	
1 comprimido com película terminado a	245 mg

EXEMPLO C

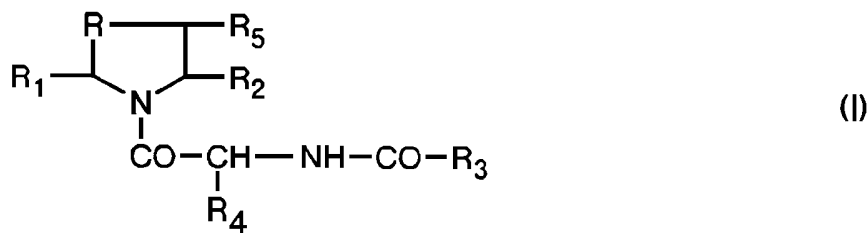
Prepara-se uma solução injectável contendo 10 mg de produto activo tendo a seguinte composição:

- Composto de fórmula (I).....	10 mg
- Ácido benzóico.....	80 mg
- Álcool benzílico.....	0,06 cm ³
- Benzoato de sódio.....	80 mg
- Etanol a 95%.....	0,4 cm ³
- Hidróxido de sódio.....	24 mg
- Propilenoglicol.....	1,6 cm ³
- Água.....q.b.p.	4 cm ³

Lisboa, 22 de Fevereiro de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização dos compostos de fórmula (I) a seguir:



na qual

- se R representa um radical metileno, etileno, SO, SO₂, CHOH ou um átomo de enxofre, R₁ representa um radical piridilo eventualmente substituído com um ou vários radicais alquilo, furilo eventualmente substituído com um ou vários radicais alquilo, tienilo eventualmente substituído com um ou vários radicais alquilo, quinolilo eventualmente substituído com um ou vários radicais alquilo, naftilo eventualmente substituído com um ou vários radicais alquilo, indolilo eventualmente substituído com um ou vários radicais alquilo, ou fenilo eventualmente substituído com um ou vários substituintes seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo, alcoxilo, hidroxilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcóxicarbonilo, -CO-NR₇R₈, -NH-CO-CH₃, trifluorometilo ou trifluorometoxilo e R₅ representa um átomo de hidrogénio,

- se R representa um radical metileno, R₁ representa um átomo de hidrogénio e R₅ representa um radical fenilo,

- se R representa um radical CHR₆, R₁ e R₅ representam, cada um, um átomo de hidrogénio,

- R₂ representa um radical alcoxicarbonilo, cicloalquiloxi-carbonilo, cicloalquilalquiloxycarbonilo, -CONR₉R₁₀ ou fenilo eventualmente substituído com um ou vários substituintes seleccionados de entre os radicais alquilo, alcoxilo ou hidroxilo,

- R₃ representa um radical fenilo (eventualmente substituído com um ou vários substituintes seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo, alcoxilo e alquiltio), naftilo, indolilo, quinolilo ou fenilamino em que o núcleo fenilo está eventualmente substituído com um ou vários substituintes seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo, alcoxilo, alquiltio, trifluorometilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, hidroxilo, nitro, amino, acilo, ciano, sulfamoílo, carbamoílo, hidroxí-iminoalquilo, alcoxi-iminoalquilo, hidroxiaminocarbonilo, alcoxiaminocar-bonilo, tetrazolilo-5, tetrazolil-5-alquilo, trifluorometilsulfonamido, alquilsulfinilo, mono ou poli-hidroxialquilo, sulfo, -alc-O-CO-alc, -alc-COOX, -alc-O-alc, -alc'-COOX, -O-alc-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alc-SO₃H, sob a forma de sal, -CH=CH-alc', -C(=NOH)-COOX, -S-alc-COOX, -O-CH₂-alc'-COOX, -CX=N-O-alc-COOX, -alc-N(OH)-CO-alc ou dimetil-2,2 dioxo-4,6 dioxano-1,3-ilo-5,

- R₄ representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo,

- R₆ representa um radical fenilo,

- R₇ representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo, fenilalquilo ou fenilo eventualmente substituído com um ou vários substituintes seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo, alcoxilo e alquiltio,

- R₈ representa um radical alquilo, fenilalquilo ou fenilo eventualmente substituído com um ou vários substituintes seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo, alcoxilo e alquiltio,

ou R₇ e R₈ formam, com o átomo de azoto ao qual estão ligados, um heterociclo mono ou policíclico saturado ou insaturado contendo 4 a 9 átomos de carbono e um ou vários heteroátomos (O, N) e eventualmente substituído com um ou vários radicais alquilo,

- R₉ representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, fenilalquilo ou fenilo eventualmente substituído com um ou vários substituintes seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo, alcoxilo e alquiltio,

- R₁₀ representa um radical alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, fenilalquilo ou fenilo eventualmente substituído com um ou vários substituintes seleccionados de entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo, alcoxilo e alquiltio,

ou R₉ e R₁₀ formam, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, um heterociclo mono ou policíclico saturado ou insaturado contendo 4 a 9 átomos de carbono e um ou

vários heteroátomos (O, N, S) e eventualmente substituído com um ou vários radicais alquilo,

- X representa um átomo de hidrogénio, um radical alquilo ou fenilalquilo,

- alc representa um radical alquilo ou alquileno,

- alc' representa um radical hidroxialquilo, hidroxialquileno, alcoxialquilo ou alcoxialquileno,

seus racémicos e enantiómeros quando contêm um ou vários centros assimétricos e seus sais,

entendendo-se que os radicais alquilo, alquileno e alcoxilo e as porções alquilo, alquileno e alcoxilo contêm 1 a 4 átomos de carbono em cadeia linear ou ramificada, os radicais e porções acilo contêm 2 a 4 átomos de carbono e os radicais e porções cicloalquilo contêm 3 a 6 átomos de carbono, bem como seus sais e seus racémicos e enantiómeros quando contêm, pelo menos, um centro assimétrico, na preparação de um medicamento para o tratamento do abuso de drogas ou de substâncias que dão origem a farmacomanias ou a uma utilização excessiva, com a exceção do abuso de álcool, por diminuição da auto-administração das referidas drogas pelo doente.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por R representar um radical metileno, um átomo de enxofre ou um radical SO, R₁ representar um radical fenilo eventualmente substituído, R₂ representar um radical fenilo ou alcoxicarbonilo, R₄ e R₅ representarem um átomo de

hidrogénio e R₃ representar um radical fenilamino cujo núcleo fenilo está substituído com um radical carboxilo, -alc-COOH, -S-alc-COOH, hidroxialquilo, -alc'-COOH ou -alc-SO₃H.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada por R₁ e R₂ estarem em posição cis, um relativamente ao outro.
4. Utilização de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o composto de fórmula (I) ser seleccionado de entre:

- {[(hidroxi-1-etil-(RS))-3-fenil)-3-ureido]-2-acetil}-1-fenil-5-prolinato de terc-butilo-(2RS,5SR),

- ácido {[(terc-butoxicarbonil-2-fenil-5-pirrolidinil-1-(2S,5R))-2-oxo-2-etil]-3-ureido}-3-fenil}-2-propiónico,

- ácido {[(terc-butoxicarbonil-2-fenil-5-pirrolidinil-1)-2-oxo-2-etil]-3-ureido}-3-feniltio}acético-(2RS,5SR),

- ácido {[(terc-butoxicarbonil-4-(fluoro-2-fenil)-2-tiazolidinil-3-(2R,4R))-2-oxo-2-etil]-3-ureido}-3-fenil}-2-propiónico,

- {[(terc-butoxicarbonil-4-fenil-2-tiazolidinil-3-(2R,4R))-2-oxo-2-etil]-3-ureido}-3-fenil}-1-etanossulfonato de potássio-(RS),

- {[(terc-butoxicarbonil-2-fenil-5-pirrolidinil-1-(2S,5R))-2-oxo-2-etil]-3-ureido}-3-fenil}-1-etanossulfonato de potássio-(RS),

- {{{[terc-butoxicarbonil-2-fenil-5-pirrolidinil-1)-2-oxo-2-etil]-3-ureido}-3-fenil-1-metanossulfonato de potássio-(2S,5R)}.
- ácido {[terc-butoxicarbonil-2-fenil-5-pirrolidinil-1)-2-oxo-2-etil]-3-ureido}-3-benzóico-(2S,5R),
- ácido {{{[terc-butoxicarbonil-2-(fluoro-2-fenil)-5-pirrolidinil-1]-2-oxo-2-etil}-3-ureido}-3-benzóico-(2RS,5SR),
- ácido {[[(difenil-2,5-pirrolidinil-1)-2-oxo-2-etil]-3-ureido}-3-benzóico-(cis),
- ácido {{{[hidroxi-2-fenil)-2-fenil-5-pirrolidinil-1]-2-oxo-2-ureido}-3-fenilacético-(2RS,5SR),
- ácido {[[(terc-butoxicarbonil-4-fenil-2-tiazolidinil-3)-2-oxo-2-etil]-3-ureido}-3-fenilacético-(2R,4R),
- ácido {[[(terc-butoxicarbonil-4-fenil-2-tiazolidinil-3)-2-oxo-2-etil]-3-ureido}-3-benzóico-(2R,4R),
- ácido {{{[terc-butoxicarbonil-4-(fluoro-2-fenil)-2-óxido-1-tiazolidinil-3-(1RS,2R,4R))-2-oxo-2-etil]-3-ureido}-3-fenil}-2-propiónico,
- ácido {[[(terc-butoxicarbonil-4-(difluoro-2,3-fenil)-2-tiazolidinil-3)-2-oxo-2-etil]-3-ureido}-3-fenilacético-(2R,4R),

- {{{[(hidroxi-imino-1-etil)-3-fenil-(E)]-3-ureido}-2-acetil]-1-fenil-5-prolinato de terc-butilo-(2RS,5SR)}.

5. Utilização de acordo com a reivindicação 4, caracterizada por o composto de fórmula (I) ser o ácido {{{[terc-butoxicarbonil-4-(fluoro-2-fenil)-2-tiazolidinil-3-(2R,4R)]-2-oxo-2-etil]-3-ureido}-3-fenil}-2-propiónico.
6. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada por a droga ser seleccionada de entre a nicotina, a cafeína, uma benzodiazepina, um estupefaciente ou um alucinogénio.
7. Utilização de acordo com a reivindicação 6, caracterizada por o estupefaciente ser uma anfetamina, a cocaína, um canabinóide, a morfina ou um dos seus derivados ou um opióide.
8. Utilização de acordo com a reivindicação 6, caracterizada por o alucinogénio ser o LSD, o ecstasy, a mescalina ou a psilocibina.

Lisboa, 22 de Fevereiro de 2008